

Le gastroenteriti da rotavirus

Cristina Giambi - reparto Epidemiologia delle malattie infettive - Cnesps, Iss; dipartimento di Sanità pubblica, Università Tor Vergata di Roma

Alberto Eugenio Tozzi - Ospedale pediatrico Bambino Gesù

Marta Luisa Ciofi degli Atti - reparto Epidemiologia delle malattie infettive - Cnesps, Iss

Le gastroenteriti da rotavirus rappresentano la causa più frequente di gastroenterite grave nel bambino, provocando ogni anno circa 25 milioni di visite mediche, 2 milioni di ricoveri ospedalieri e 600.000 decessi, soprattutto nei bambini sotto i due anni di età. L'85% di questi decessi si osservano nei Paesi in via di sviluppo [1], dove la malattia è considerata dall'Organizzazione mondiale della sanità una vera e propria emergenza sanitaria. Anche nei Paesi ad alto reddito, la gastroenterite da rotavirus è molto diffusa, ma raramente letale [2]. La malattia, tuttavia, comporta un aggravio importante della spesa sanitaria, sia per i costi diretti (ricoveri, visite, cure) che per i costi sociali (giorni di lavoro persi).

Negli Stati Uniti il rotavirus è responsabile ogni anno di oltre 400.000 visite mediche, oltre 200.000 accessi al pronto soccorso, da 55.000 a 70.000 ospedalizzazioni e 20-60 morti nei bambini con meno di 5 anni di età [3].

In Italia è stato stimato, attraverso un modello matematico, che ogni anno si verificano oltre 300.000 casi che vengono gestiti a domicilio, oltre 80.000 visite mediche, circa 10.000 ricoveri ospedalieri e 10 decessi causati dalle infezioni da rotavirus [4].

Epidemiologia e manifestazioni cliniche

L'infezione da rotavirus è ubiquitaria. Si tratta di un'infezione endemica, sebbene il rotavirus sia occasionalmente associato a vere e proprie epidemie. Nei Paesi a clima temperato ha una stagionalità caratteristica con un picco invernale, mentre nei Paesi tropicali, sebbene si possano verificare picchi di incidenza, il virus è presente tutto l'anno.

La trasmissione dell'infezione avviene per via oro-fecale ma è possibile anche la trasmissione per via respiratoria o per contatto. Il tempo di incubazione è di 36-48 ore e il paziente infetto può eliminare il virus attraverso le feci per 2-5 giorni dopo l'arresto della diarrea. Il quadro clinico delle gastroenteriti da rotavirus non è specifico. Gli episodi acuti sono caratterizzati da febbre moderata, disturbi gastrici, vomito non biliare e diarrea acquosa profusa non maleodorante che si protrae per 3-8 giorni. La diarrea può avere una durata anche maggiore (fino a 3 settimane) soprattutto nel lattante e, rispetto alla maggior parte delle gastroenteriti, conduce più frequentemente a disidratazione.

Quasi la totalità della popolazione è esposta all'infezione da rotavirus entro i primi anni di vita. L'incidenza è maggiore nel bambino e nel lattante. L'infezione è, invece, molto meno frequente nell'adolescente e nell'adulto e, generalmente, si manifesta con un quadro clinico poco importante o addirittura decorre asintomatica, rappresentando, però, una possibile sorgente di infezione all'interno del nucleo familiare.

Il virus e la risposta immunitaria

Il rotavirus è un virus a RNA della famiglia dei Reoviridae. Il genere rotavirus è suddiviso in sierogruppi da A ad E. I gruppi da A a C sono patogeni per l'uomo, mentre tutti sono patogeni per gli animali. L'infezione più pericolosa è quella da rotavirus A.

Il rotavirus possiede due proteine nella struttura esterna del capsido che vengono utilizzate per la classificazione dei sierotipi e dei genotipi. Queste proteine sono la glicoproteina VP7 (G) e l'emoagglutinina proteasi sensibile VP4 (P). La maggior parte delle gastroenteriti da rotavirus è associata ai sierotipi G1, G2, G3 e G4. Alcuni studi suggeriscono che il sierotipo G9 sia diventato più frequente negli ultimi 10 anni.

I rotavirus si localizzano nel tratto prossimale dell'intestino tenue. Dopo la replicazione, che avviene all'interno dell'epitelio intestinale, le particelle virali vengono rilasciate nel lume e continuano a replicarsi nel tratto distale dell'intestino tenue.

Nonostante la localizzazione superficiale dell'infezione, i rotavirus inducono sia una risposta immune locale che una risposta sistemica. L'infezione primaria induce memoria immunologica specifica delle cellule B e T: questa non è sufficiente a prevenire una reinfezione, ma riduce la gravità delle infezioni contratte negli anni successivi, che, generalmente, si presentano in forma più lieve o decorrono asintomatiche.

La ripetuta esposizione al virus durante l'età pediatrica contribuisce a consolidare l'immunità verso l'infezione e giustifica la rarità delle manifestazioni cliniche dell'infezione nell'adolescente e nell'adulto. Dopo i primi cinque anni di vita, praticamente tutta la popolazione presenta anticorpi circolanti contro il rotavirus.

L'infezione da rotavirus induce, inoltre, sia una risposta immune omotipica che eterotipica. Di conseguenza l'infezione associata ad un sierotipo induce generalmente protezione anche verso gli altri sierotipi.

La diagnosi e la terapia

La presentazione clinica aspecifica dell'infezione ed il contesto epidemiologico difficilmente orientano la diagnosi di gastroenterite da rotavirus, pertanto il ricorso agli esami di laboratorio è indispensabile per la diagnosi eziologica, quando le condizioni cliniche la rendono necessaria. La diagnosi viene comunemente effettuata ricercando gli antigeni specifici del rotavirus in campioni fecali con tecniche immunoenzimatiche (ELISA) o di agglutinazione al lattice. I kit disponibili in commercio hanno un'alta sensibilità e specificità, e soprattutto semplicità e rapidità di esecuzione alla portata di qualsiasi laboratorio.

Reidratazione e realimentazione sono i capisaldi del trattamento delle diarree acute. Per raggiungere la guarigione, devono essere reintegrati i liquidi escreti e deve essere ristabilito un adeguato equilibrio nutrizionale, garantendo un appropriato apporto calorico. Pertanto, in fase di allattamento, i bambini devono continuare ad essere allattati a richiesta anche durante la reidratazione. Per quanto riguarda il bambino a dieta solida, non è necessario effettuare alcuna modificazione dietetica salvo l'eliminazione di cibi e bevande ricchi di zuccheri semplici che possono aggravare la diarrea per il loro effetto osmotico.

Gastroenteriti da rotavirus e celiachia

La [celiachia](#) è una condizione di permanente intolleranza alla gliadina del frumento e alle corrispondenti proteine della segale, dell'orzo e di altri cereali: l'introduzione di tali proteine in soggetti geneticamente predisposti attiva una risposta immunitaria abnorme, causa di gravi alterazioni morfostrutturali della mucosa dell'intestino tenue che si traducono in una notevole riduzione della superficie assorbente.

Un recente studio prospettico [5], che ha studiato per 10 anni una coorte di 1931 bambini portatori di genotipo HLA associato alla malattia celiaca, ha rilevato un'associazione tra il rischio di sviluppare la celiachia in bambini geneticamente predisposti e la frequenza di infezioni da rotavirus.

Nel 2006, alcuni autori italiani [6] hanno ipotizzato che l'infezione da rotavirus potrebbe intervenire nella patogenesi del morbo celiaco attraverso un meccanismo di mimetismo molecolare. Secondo i risultati di questa ricerca, infatti, la proteina Vp7 dei Rotavirus è omologa ad un auto-antigene che viene riconosciuto dalle immunoglobuline sieriche (IgA) dei malati di celiachia in fase attiva, che non hanno eliminato il glutine dalla dieta. Queste IgA sono invece assenti nei celiaci che seguono una dieta priva di glutine, nelle persone sane, ed in persone affette da patologie autoimmuni diverse dalla celiachia (quali sclerosi multipla, lupus eritematoso sistemico, morbo di Crohn).

Questo studio ha inoltre osservato che gli anticorpi anti-Vp7 erano in grado di incrementare la permeabilità delle cellule epiteliali intestinali e di attivare i monociti, scatenando una risposta

infiammatoria. È ipotizzabile, pertanto, che quando un soggetto predisposto alla celiachia viene infettato dal Rotavirus, produce anticorpi che riconoscono la proteina Vp7, ma riconoscono anche una proteina simile presente sulle cellule del rivestimento del canale intestinale, slatentizzando la malattia.

I vaccini antirotavirus

Il primo vaccino antirotavirus è stato autorizzato al commercio negli USA, nel 1998 (Rotashield della Wyeth). Raccomandato per la vaccinazione di routine negli USA, fu ritirato dopo 10 mesi dall'immissione in commercio (ottobre 1999) per l'associazione con casi di invaginazione intestinale, una grave condizione in cui parte dell'intestino scivola all'interno di un altro tratto intestinale, provocandone l'ostruzione. Sebbene i casi associati alla vaccinazione fossero rari (1 caso ogni 10.000 bambini nelle prime due settimane dopo la prima dose di vaccino [3]), il rischio di invaginazione entro 3-14 giorni dalla somministrazione era 20 volte maggiore rispetto all'atteso dopo la prima dose, e 5 volte maggiore dopo la seconda dose. Il meccanismo patogenetico dell'invaginazione intestinale associato al vaccino contro rotavirus non è chiaro: è possibile che il virus vivo attenuato potesse causare un aumento dello spessore della parete dell'ileo distale e linfoadenopatia, aumentando il rischio di invaginazione.

Successivamente altri vaccini antirotavirus sono stati studiati. All'inizio del 2006 sono stati pubblicati i risultati dei trial relativi a due nuovi vaccini, ambedue a base di virus vivi attenuati, da somministrare per via orale nei neonati a partire dalla sesta settimana di vita: il Rotarix della Glaxo Smith Kline e il Rotateq della Merck. Pur avendo una composizione differente, entrambi i vaccini sono stati autorizzati all'immissione in commercio con l'indicazione terapeutica della prevenzione dell'infezione da rotavirus tipo G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8].

Rotarix richiede la somministrazione di 2 dosi a distanza di almeno un mese una dall'altra. La prima dose è somministrata quando il bambino ha già compiuto sei settimane di vita. È preferibile che entrambe le dosi siano somministrate entro la 16^a settimana, ma in ogni caso la seconda dose deve essere somministrata entro le 24 settimane di età. Rotarix può essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini.

Rotateq richiede la somministrazione di 3 dosi a distanza di almeno un mese una dall'altra. La prima dose viene somministrata tra le 6 e le 12 settimane di vita; è opportuno che l'ultima dose sia somministrata prima delle 20-22 settimane di vita, comunque non oltre le 26 settimane (6 mesi). Rotateq può essere somministrato insieme ad altri vaccini, ad eccezione del vaccino antipolio orale, dalla cui somministrazione devono trascorrere almeno due settimane.

I dati clinici di entrambi i vaccini derivano da valutazioni estese: oltre 60.000 soggetti, con più di 30.000 vaccinati per ciascun vaccino. Rotarix è stato valutato in Finlandia e in America Latina e Rotateq in Finlandia e negli USA. I dati derivati dai due studi clinici più ampi [7,8] indicano un'elevata efficacia di entrambi i prodotti nei confronti della diarrea da rotavirus e nell'uso associato di risorse sanitarie. L'efficacia nel ridurre le gastroenteriti gravi è infatti risultata pari al 98% per Rotateq e all'85% per Rotarix. L'efficacia nel ridurre i ricoveri associati a diarrea da rotavirus è risultata pari all'85% per Rotarix e al 94% per Rotateq, mentre quella verso tutti i tipi di diarrea è stata del 42% per Rotarix e del 59% per Rotateq.

Il profilo di sicurezza risulta buono. Gli effetti indesiderati più comuni (riscontrati in più di un paziente su 10) sono irritabilità e perdita di appetito per Rotarix e febbre, diarrea e vomito per Rotateq. L'invaginazione intestinale non appare associata a nessuno dei due vaccini. Nel trial principale per Rotarix [7], nell'ambito del quale oltre 30.000 bambini hanno ricevuto il vaccino ed oltre 30.000 un placebo, la frequenza di invaginazione è stata uguale nei due gruppi. Infatti, sei bambini hanno sviluppato invaginazione intestinale nei 31 giorni dopo la vaccinazione con Rotarix, rispetto a 7 che hanno sviluppato la malattia dopo aver ricevuto il placebo. Lo stesso risultato è stato riportato per il Rotateq [8]. Nei 42 giorni successivi alla somministrazione del vaccino o del placebo, l'invaginazione intestinale si è verificata in 6 dei circa 35.000 bambini vaccinati con RotaTeq, rispetto ai 5 dei 35.000 bambini che avevano

ricevuto il placebo. Sarà, comunque, necessaria un'attenta sorveglianza post-marketing, data la bassa frequenza attesa di questo evento.

Questi vaccini sono, comunque, controindicati nei bambini con una storia di invaginazione intestinale o con problemi all'intestino che potrebbero predisporli a questa complicanza e, trattandosi di vaccini vivi attenuati, nei pazienti immunodepressi.

L'[Emea](#) (European Medicines Agency) ha autorizzato l'immissione in commercio dei due farmaci in Europa rispettivamente nel febbraio e nel giugno del 2006. Nel febbraio dello stesso anno, la FDA (Food and Drug Administration) ha autorizzato l'immissione in commercio del Rotateq, attualmente unico vaccino antirotavirus autorizzato negli USA ed introdotto nel calendario nazionale come vaccinazione raccomandata nei neonati, a 2, 4 e 6 mesi di vita.

Riferimenti bibliografici

- 1) http://www.who.int/vaccine_research/diseases/diarrhoeal/en/print.html
- 2) CJ Williams. [New rotavirus vaccines protect against diarrhoea in children](#). Eurosurveillance, 2006; 11(1).
- 3) Parashar UD, Alexander JP, Glass RI; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). [Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices \(ACIP\)](#). MMWR Recomm Rep. 2006; 55(RR-12): 1-13.
- 4) Tozzi E e coll. [Le gastroenteriti da Rotavirus](#) (pagina web ad accesso ristretto). Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. Formazione continua in pediatria, 2006; 1(4): 190-206.
- 5) Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ et al. [Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study](#). Am J Gastroenterol, 2006; 101: 2333-40.
- 6) Zanoni G, Navone R, Lunardi C et al. [In celiac disease, a subset of autoantibodies against transglutaminase binds toll-like receptor 4 and induces activation of monocytes](#). PLoS Med, 2006; 3(9): 1637-1653.
- 7) Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR et al; Human Rotavirus Vaccine Study Group. [Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis](#). N Engl J Med, 2006; 354: 11-22.
- 8) Vesikari T, Matson DO, Dennehy P et al. Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team. [Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine \(WC3\) reassortant rotavirus vaccine](#). N Engl J Med, 2006 5; 354: 23-33.